

# 母胎界面免疫环境与复发性流产关系的研究进展

周宁 综述 张若鹏 审校

1.大理大学临床医学院,云南 大理 671000;

2.大理大学第一附属医院生殖医学研究所,云南 大理 671000

**【摘要】** 在妊娠情况下,胎儿血与母体本身血液其实并不相通,母胎界面作为胎儿与母体之间交流的界面,与胎盘屏障有相似的作用。复发性流产(RSA)是怀孕期间的常见并发症,其病因十分复杂,它通常与染色体异常、内分泌异常、免疫功能障碍和严重感染有关。近年来研究认为在病因不明的RSA患者中,多数是由于母胎界面中Th1型细胞/Th2型细胞平衡调节异常所导致。本文综述了母胎界面免疫微环境与RSA关系的研究进展。

**【关键词】** 母胎界面;复发性流产;Th1型细胞因子;Th2型细胞因子;白细胞介素-2;干扰素- $\gamma$ ;肿瘤坏死因子- $\alpha$

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)01-0112-03

**Research progress on the relationship between maternal-fetal interface immune environment and habitual abortion.** ZHOU Ning, ZHANG Ruo-peng. 1. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA; 2. Institute of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, CHINA

**【Abstract】** In pregnancy, the fetal blood and the mother's blood are not actually connected. The maternal-fetal interface, as the interface between the fetus and the mother, has a similar effect to the placental barrier. Recurrent spontaneous abortion (RSA) is a common complication during pregnancy, and its etiology is very complicated, usually related to many factors, such as chromosomal abnormalities, endocrine abnormalities, immune dysfunction, and severe infections. The majority of patients with unknown RSA are caused by abnormal regulation of Th1/Th2 cell balance in the maternal-fetal interface. This article reviews the research progress on the relationship between the maternal-fetal interface immune microenvironment and RSA.

**【Key words】** Maternal interface; Recurrent spontaneous abortion (RSA); Th1 cytokine; Th2 cytokine; Interleukin-2 (IL-2); Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ); Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

不同的国家对复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的定义不同,我国将RSA定义为同一性伴侣连续3次及以上妊娠28周之前的胎儿丢失。美国生殖医学会RSA的标准是2次及以上的妊娠失败<sup>[1]</sup>。欧洲人类生殖与胚胎学会发布的《复发性流产的诊治指南》将RSA定义为同一性伴侣连续2次及以上妊娠24周之前的胎儿丢失<sup>[2]</sup>。引发RSA的病因十分复杂,目前为止,人们对RSA的发病机制还不是完全了解,随着分子生物学与分子免疫学等技术的发展,国内外众多研究取得了很大进展,国内外都有研究<sup>[3-5]</sup>认为母胎界面中Th1/Th2细胞因子平衡偏移与RSA的关系紧密。

## 1 Th1细胞亚群

T细胞按其表面分化抗原不同分为Th1/Th2细胞亚群, Th1型细胞主要是一种介导抗胞内细菌及原虫的免疫反应细胞,参与细胞免疫、迟发型超敏反应等,主要分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子来增强抗胞内病

原体的感染和减少同种异体移植排斥反应。

1.1 IL-2与RSA 根据分化抗原CD56和CD16的表达,子宫蜕膜中的自然杀伤(natural killer, NK)细胞分为CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NK细胞和CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> NK细胞。Th1型细胞所分泌的IL-2可诱导CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NK细胞在蜕膜中表达CD16分子, CD16分子可以激活NK细胞,使NK细胞转化为具有细胞毒作用的LAK细胞<sup>[6]</sup>。而CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> NK细胞不受IL-2所诱导,不表达或低表达CD16,主要是表达杀伤抑制性受体(killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIRs),抑制NK细胞转化为LAK细胞,减少母体组织对胚胎的免疫排斥反应,保护妊娠的建立<sup>[7]</sup>。国内外研究<sup>[8-9]</sup>发现, RSA患者蜕膜中CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NK细胞含量增加,而CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> NK细胞的数量低于正常妊娠妇女,从而增加了CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> NK细胞的比例。所以, IL-2的高表达可以激活CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> NK细胞,使其杀伤活性增强,母体与胚胎发生排斥,导致流产的

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860271);云南省地方本科高校基础研究联合专项项目(编号:2017FH001-078);云南省医学学科带头人培养对象项目(编号:D-2017020);云南省“万人计划”名医专硕人才项目(编号:云卫人发[2019]35号);大理大学第八批中青年学术带头人后备人才项目(编号:理大研发[2017]2号);大理大学第一附属医院第二批院级重点学(专)科建设项目(编号:大附院[2016]46号);大理大学生殖医学创新团队项目(编号:ZKLX2019320)。

通讯作者:张若鹏,主任医师,博士,硕士研究生导师, E-mail: zrp263000@163.com

发生。

**1.2 IFN- $\gamma$ 与RSA** IFN- $\gamma$ 在怀孕早期主要由子宫内膜杀伤细胞和滋养层细胞分泌,可以诱导蜕膜中的巨噬细胞活化产生一氧化氮(NO),诱发流产的发生<sup>[10]</sup>。同时高剂量的 IFN- $\gamma$ 可使 TNF- $\alpha$ 抑制滋养层细胞的生长,促进其凋亡,并引起胎盘组织损伤,导致流产的发生。HAOUZI 等<sup>[11]</sup>研究中报道,胚胎的成功植入高度依赖于胚胎的质量和子宫内膜的接受程度。而 IL-1 是维持子宫内膜接受状态所必需的重要因素,是母体和胎儿部位植入过程中的功能因子<sup>[12]</sup>。妊娠时子宫中的 IL-1 可以结合相应的受体,介导胚泡与子宫内膜上皮之间的初始接触,还刺激胚泡滋养层细胞的增殖,从而促进胎儿的生长发育。有实验<sup>[13]</sup>检测了 IFN- $\gamma$ 对子宫和胎盘中 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,结果表明,高剂量的 IFN- $\gamma$ 可抑制妊娠期大鼠子宫和胎盘中 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,尤其是抑制子宫中 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,且在一定程度上 IFN- $\gamma$ 与 IL-1 $\beta$  mRNA 存在剂量依赖关系,高剂量的 IFN- $\gamma$ 不利于妊娠的维持,可能与 IFN- $\gamma$ 抑制 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达有关。

**1.3 TNF- $\alpha$ 与RSA** TNF- $\alpha$ 是由 NK 细胞活化后所分泌的 Th1 型细胞因子。TNF- $\alpha$ 具有多种功能,可以在体内或体外杀死某些正常细胞或肿瘤细胞,并且还参与各种免疫反应和炎症反应。张新宇等<sup>[14]</sup>实验表明 TNF- $\alpha$ 在低浓度时可以促进滋养层细胞的增殖活性,使滋养细胞正常生长,促进胚泡在子宫内膜的植入,进而有利于胚胎的发育和维持正常妊娠的建立,但在早期妊娠时,高浓度的 TNF- $\alpha$ 可以抑制其增殖,凋亡增加,造成增殖与凋亡失衡,胎盘发育障碍,造成自然流产的后果。目前认为 TNF- $\alpha$ 导致 RSA 的发生可能与以下机制有关:引起滋养细胞的凋亡;激活 Th1 型免疫反应,诱导母亲和胎儿之间的排斥反应;黄体功能受到抑制,黄体酮合成减少;前列腺素 E2 合成增多,引起子宫平滑肌收缩;启动凝血系统,导致胎盘组织血管中的血栓形成而导致流产。另外岳聪等<sup>[15]</sup>也研究证实在 RSA 组绒毛和蜕膜组织中 TNF- $\alpha$ 含量均高于正常妊娠人工流产组。

## 2 Th2 细胞亚群

Th2 型细胞主要功能是可诱导体液免疫,辅助 B 淋巴细胞增殖分化<sup>[16]</sup>,同时产生 IgE 抗体,参与还可以诱导 I 型超敏反应的发生,产生支气管收缩、血管舒张、血管通透性增强和炎症细胞的聚集等一系列过敏症状,另外在抗寄生虫感染方面也起到重要作用。Th2 型细胞主要分泌白介素-4 (IL-4)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)等细胞因子,在妊娠时期都可以检测到 Th2 型细胞因子。妊娠的维持及母体与胎儿的识别主要是通过占优势的 TH2 型细胞因子来实现的<sup>[17]</sup>。

**2.1 IL-4 与RSA** IL-4 是 Th2 型免疫反应的启动因子,可以诱导 Th2 型免疫的发生<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>表

明,与正常妊娠相比,RSA 患者外周血中 IL-4 的水平明显降低。胎盘滋养层分为合体滋养层细胞和细胞滋养层细胞,胎盘合体滋养细胞能合成有益于维持正常妊娠与胚胎发育的各种激素,例如人绒毛促性腺激素(hCG)、人胎盘生乳素(hPL)、雌激素、孕激素等,其中 hCG 尤为重要,可以使月经黄体增大变为妊娠黄体,增加甾体激素的分泌以维持妊娠,并可以促进雄激素芳香化转化为雌激素,同时能刺激孕激素的形成。而 IL-4 在一定浓度内可以促进胎盘滋养层细胞的上述功能,有助于妊娠的建立。另外,IL-4 可以抑制 IL-2 诱导的 NK 细胞的活化作用,抑制 LAK 活性,防止对滋养层细胞造成损伤<sup>[20]</sup>。如果外周血中 IL-4 含量大量减少,势必不利于妊娠的维持。

**2.2 IL-6 与RSA** IL-6 主要由 Th2 细胞亚群和 B 细胞产生,主要生理功能可以促进 B 细胞产生抗体,参与体液免疫反应,抑制母体对胎儿的排斥反应,维持正常妊娠的建立;并且与 IL-4 有相同促进胎盘分泌 hCG 的作用。在正常妊娠条件下,子宫内膜间质细胞以及绒毛滋养层细胞中均可检测到 IL-6,参与女性生殖调节的多个环节,在促排卵、卵泡发育、受精卵形成、胚胎以及胎盘发育中起到重要作用。IL-6 对滋养层细胞的侵袭性并无影响,然而可以通过刺激滋养层细胞的某些信号通路,产生可以调节 hCG 分泌和滋养层细胞分化作用的细胞因子<sup>[21]</sup>。黄俊生等<sup>[22]</sup>研究发现,反复自然流产患者 Th2 型细胞因子 IL-6 明显低于正常妊娠妇女。另外也有研究<sup>[23]</sup>表明:IL-6 在反复流产妇女的子宫内膜和 CBA $\times$ DBA/2 小鼠的胎盘组织中表达降低。RSA 患者绒毛组织中 IL-6 表达减少,其机制可能是减弱了对胚泡着床、胚胎发育、胎盘绒毛血管生成以及母体免疫耐受等作用,损害滋养层细胞,使胚胎缺乏营养物质,影响胚胎生长发育,无法维持正常妊娠,导致流产的发生。

**2.3 IL-10 与RSA** IL-10 并不是全部由 Th2 型细胞产生,体内几乎所有淋巴细胞也可产生 IL-10,在正常妊娠过程中,胎盘组织中 IL-10 的分泌量逐渐增多。QUENBY 等<sup>[24]</sup>研究发现,IL-10 可选择性地抑制 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等一系列 Th1 型细胞因子的产生,防止对胚胎及滋养层细胞造成损害,使妊娠得以成功维持。姜培娟等<sup>[25]</sup>报道具有流产倾向的 CBA $\times$ DBA/2 孕鼠胎盘中 IL-10 含量极低,向 CBA $\times$ DBA/2 孕鼠单独注射 IL-10 可减少流产率的发生,相反,用 IL-10 抗体注射入 CBA $\times$ DBA/2 孕鼠体内,则增加流产率的发生。另外 IL-10 可能促进胚胎发育和胎盘形成的作用<sup>[26]</sup>。也有实验<sup>[27]</sup>表明,反复流产组绒毛组织中的 IL-10 含量要比正常早孕人工流产组大大降低。

## 3 总结

综上所述,正常妊娠是一种趋向于 Th2 型细胞因子的现象,异常妊娠的出现是由于妊娠状态向 Th1 型细胞因子偏移。Th1 细胞通过合成 IFN- $\gamma$ 抑制 Th2 细

胞的功能, Th2 细胞通过合成 IL-4 抑制 Th1 细胞<sup>[28-29]</sup>。Th1/Th2 型细胞因子平衡向 Th1 型细胞因子的方向移动则会损害妊娠, 导致流产的发生, 这说明 Th1/Th2 型细胞因子之间的平衡对维持妊娠非常重要。多项研究<sup>[30-32]</sup>也证实 RSA 的发生与 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移有关。因此, 在早期妊娠时检测 Th1/Th2 型细胞因子的表达水平, 可为 RSA 患者早期预防和诊治提供重要的参考依据。

#### 参考文献

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1): 63.
- [2] ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Guideline on the management of recurrent Pregnancy loss [EB/OL]. [2020-2-24]. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.
- [3] 苗竹林, 钟兴明, 崔蓉, 等. 流式细胞外周血刺激法检测 Th1/Th2 在复发性流产中变化探讨[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(8): 1044-1047.
- [4] ZHAO Y, FU BB, ZHANG HY. The correlation of Th1/Th2 balance in peripheral blood with cell apoptosis and invasion in decidual tissue in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2018, 24(24): 41-45.
- [5] ALIJOTAS-REIG J, MELNYCHUK T, GRIS JM. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: new therapeutic challenging opportunities [J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 144(6): 265-268.
- [6] 高燕, 王萍玲, 张志军. 不明原因复发性流产母胎界面蜕膜组织 NK 细胞及 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 128-131.
- [7] HAO F, ZHOU X, JIN L. Natural killer cells: functional differences in recurrent spontaneous abortion [J]. *Biol Reprod*, 2020, 102(3): 524-531.
- [8] CHEN X, MARIEE N, JIANG L, et al. Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(6): 680.e1-680.e6.
- [9] 李玉华, 陈颖, 孟丽丽, 等. 不明原因复发性自然流产患者外周血 NK 细胞与蜕膜 NK 细胞检测价值分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(1): 51-54.
- [10] CAO Y, ZHAN Z, XU J, et al. Genetic association studies of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a systematic and meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(6): 3981-3989.
- [11] HAOZI D, MAHMOUD K, FOURAR M, et al. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(1): 198-205.
- [12] ZHOU L, LI R, WANG R, et al. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1166-1176.
- [13] 夏红飞, 郝艳红, 彭景榭. 妊娠大鼠子宫和胎盘 IL-1 $\beta$  表达及 IFN- $\gamma$  对其表达的影响[J]. *动物学报*, 2004, 50(1): 48-54.
- [14] 张新宇, 王觅, 尹兵. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  对滋养细胞增殖及功能的影响[J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(3): 242-245, 264.
- [15] 岳聪, 滕云, 陈莉莉, 等. 复发性流产患者绒毛和蜕膜组织中 IL-10 及 TNF- $\alpha$  的表达[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(23): 52-53.
- [16] 刘亚敏, 苏锦敏. 免疫不孕症患者外周血 Th1、Th2 细胞因子与血清 AhCGAb、AsAb、AoAb 相关抗体的关系[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(8): 1140-1142, 1146.
- [17] NAKASHIMA A, SHIMA T, INADA K, et al. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67(4): 304-310.
- [18] KINIWA T, ENOMOTO Y, TERAZAWA N, et al. NK cells activated by Interleukin-4 in cooperation with Interleukin-15 exhibit distinctive characteristics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(36): 10139-10144.
- [19] TAVASOLIAN F, ABDOLLAHI E, SAMADI M. Association of the IL4R single-nucleotide polymorphism I50V with recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014, 31(7): 851-856.
- [20] 杜玉洁, 张大伟. Th1/Th2 型细胞因子对先兆流产的影响[J]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2016, 16(77): 4-5
- [21] CHAMPION H, INNES BA, ROBSON SC, et al. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18(8): 391-400.
- [22] 黄俊生, 刘晓洁. Th1/Th2 型细胞因子、M-CSF、BA 在原因不明复发性流产中的价值研究[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(22): 33-36.
- [23] PRINS JR, GOMEZ-LOPEZ N, ROBERTSON SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders [J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 95(1-2): 1-14.
- [24] QUENBY, S, FARQUHARSON R, YOUNG M, et al. Successful pregnancy outcome following 19 consecutive miscarriages: case report [J]. *Human Reproduction*, 2003, 18(12): 2562-2564.
- [25] 姜培娟, 林其德, 赵爱民, 等. IL-4 与 IL-10 联合免疫对趋化因子受体 CCR3、CCR5、CXCR3 的选择性诱导对自然流产模型小鼠胚胎丢失率的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18(5): 354-358.
- [26] ZHANG C, DENG X, ZHANG X, et al. Association between serum TNF- $\alpha$  levels and recurrent spontaneous miscarriage: a meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(2): 86-93.
- [27] 贾亦鸿, 王丽丽, 赵敏. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-10 及肿瘤坏死因子 $\alpha$  诱导蛋白-2 在母胎免疫调节中作用的研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(11): 1552-1554.
- [28] PRASAD P, SINGH N, DAS B, et al. Differential expression of circulating Th1/Th2/Th17 cytokines in serum of *Chlamydia trachomatis*-infected women undergoing incomplete spontaneous abortion [J]. *Microb Pathog*, 2017, 110: 152-158.
- [29] HOYA M, NAGAMATSU T, FUJII T, et al. Impact of Th1/Th2 cytokine polarity induced by invariant NKT cells on the incidence of pregnancy loss in mice [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(3). doi: 10.1111/aji.12813.
- [30] AHMADI M, ABDOLMOHAMMADI-VAHID S, GHAEBI M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on Th1 and Th2 lymphocytes and improvement of pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss (RPL) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 1095-1102.
- [31] ZHANG C, DENG X, ZHANG X, et al. Association between serum TNF- $\alpha$  levels and recurrent spontaneous miscarriage: a meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75(2): 86-93.
- [32] VERMA P, VERMA R, NAIR RR, et al. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(2): e13081.

(收稿日期: 2020-07-22)